

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP) 山特許出願公開
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Int. Cl. ³	国別記号	序内整理番号	③公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307/62		7043-4C	
A 61 K 31/34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/01		7431-4C	※ (全 21 頁)

④アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

ト・レイン7823番地

④出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

④特願 昭58-5144

アメリカ合衆国インディアナ州

④出願 昭58(1983)1月13日

インディアナ・ポリス市イースト

優先権主張 ④1982年1月15日米国(US)

ト・マツカーティ・ストリート

④339344

307番

④発明者 ゲイリー・エイ・コツベル

④代理人 弁理士 岩崎光隆 外1名

アメリカ合衆国インディアナ州

最終頁に続く

インディアナポリス・サンセット

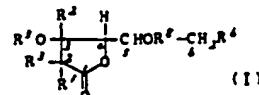
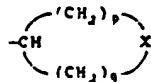
明細書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

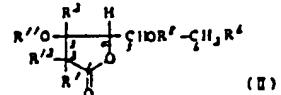
(1) 式(I)で表わされる化合物およびその製造上併存される量。

(式中、R⁴HおよびR'⁴Hは共に水素を含むか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R⁴HはOH、NH₂またはOR⁷を表す。R⁴HおよびR'⁴Hはそれぞれ(C₁-C₃)アルキル、-CH₂(C₁-C₃)アルケニル、-CH₂(C₁-C₃)アルキニル、-(C₁-C₃)アルキル-X-(C₁-C₃)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、SOまたはSO₂を表す)または(Xは前記と同様であり、④と④の合計は1~6である)で表わされる基から選ばれた基を表すし、このR⁴HおよびR'⁴Hは併置換または(固むしく)は2個のCF₃、Br、F、I、(C₁-C₃)アルコキシカルボニル、フェニル、OH、CF₃、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂...J(C₁-C₃)アルキルアミノまたはフルオリミドから選ばれた基で置換されていてもよい。R⁴HはH、F、またはOR⁷を表す。R'⁴HおよびR'⁴HはそれぞれH、(C₁-C₃)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表すか、またはR'⁴HおよびR'⁴Hが一緒になつて式(式中、R'⁴HおよびR'⁴HはそれぞれHを表すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノコモ)または2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₃)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₃)アルキル基を表す)。

特許58-131978(2)

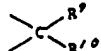
(1) R'' が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(2) (以下記述(3))



(式中、 $R''H$ および $R''O$ は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R' は H 、 P 、または OR^7 を表わす。

$R''H$ および $R''O$ はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または $R''H$ および $R''O$ が一組になつて式



(式中、 $R''H$ および $R''O$ はそれぞれ、 H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノルムシクは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_{12}) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 、 H および (C_1-C_{12}) アルキルから選ばれた基で置換されている)で置換されているフェニル)で置換された基で置換されている。

または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但し $R''H$ および $R''O$ の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を表す。

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸Hおよびイソアスコルビン酸鉄塩体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) レーアスコルビン酸鉄塩体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^2 または R'' が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(1)～(4)記載の化合物。

(6) R^2 が OR^7 で、 $R''H$ および $R''O$ が共に水素である特許請求の範囲(1)～(5)記載の化合物。

(7) R^2 が OR^7 で、 R^2 と $R''O$ が一組になつて式

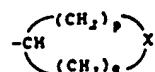


(式中、 $R''H$ および $R''O$ は前記と同意義を表わす)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)～(5)記載の化合物。

れていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を表わすか、または置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但し $R''H$ および $R''O$ の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を表す。

$R''H$ は H または P を表わし、 $R''O$ または NH_2 を表わす。但し、 $R''H$ が H 以外の場合には $R''O$ は OH である。

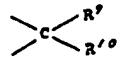
$R''H$ および $R''O$ はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X-($C_1-C_{12})$ アルキル(Xは O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_{12})$ アルキル、 SO_2 または SO_3 を表す)または



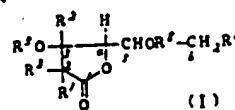
(Xは前記と同意義であり、 p と q の合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この $R''H$ および $R''O$ は置換基またはノルムシクは2個の CF_3 、 Br 、 P 、 I 、 (C_1-C_{12}) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_{12}) アルコキシ、ニトロ、 $-SO_2H$ 、 $-PO_2H_2$ 、ジ (C_1-C_{12}) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されている)で表わされる化合物を、式 $R''Z$ または $R''Z$ (Zは脱離基を表わし、 Z は H および $R''O$ は前記と同意義である)で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(8) $R''H$ が H 以外であり、 $R''H$ が OR^7 を表わし、 $R''H$ および $R''O$ が一組になつて式

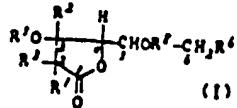


(式中、 $R''H$ および $R''O$ は前記と同意義である)で表わされる基を表わす(1)式の化合物を酢酸水で溶解して(1)式



(式中、 $R''H$ が OH 、 NH_2 または OR^7 を表わす。 $R''O$ は水素を表わす。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' は2～6の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' を表す。

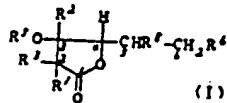
同定能である。但し、R⁷は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする(I)式



(式中、R¹、R²、R⁷H および R⁶は前記と同定能を表わし、R⁶H および R⁷はHまたは同定能を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 R⁷H または R⁷が (C₁-C₃) アルキルである時序請求の範囲(9)記載の方法。

00 同上成分として(I)式で表わされる化合物およびその製造上好むる溶媒を、1個以上の製造上好むる賦形剤または固体と共に含有する医薬成形物。

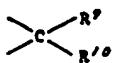


(式中、R⁶H および R⁷H は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₂H₂、ジ(C₁-C₃) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁶は H、F、または OR⁷を表わす。

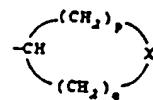
R⁷H および R⁷はそれぞれ H、(C₁-C₃) アルキル H およびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R⁷H および R⁷が一緒にになって式



(式中、R⁶H および R⁷H はそれぞれ H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ開もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃) アルコキシ、ニトロ、CF₃ および (C₁-C₃) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてもよい (C₁-C₃) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同定能を表わす) を表わす。但し R⁶H および R⁷H の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を表わす。)

112458-131978(3)

R⁷は OH、NH₂ または OR⁷を表わす。
R⁶H および R⁷はそれぞれ (C₁-C₃) アルキル、-CH₂(C₁-C₃) アルケニル、-(CH₂)_n-Y-K^{1/2} (n=1 または 2、Y は O、S、または单結合を表わす。R⁷H または (C₁-C₃) アルキルおよび R⁷ は (C₁-C₃) シクロアルキル、(C₁-C₃) シクロアルケニル、(C₁-C₃) ピシクロアルキル、(C₁-C₃) ピシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH₂(C₁-C₃) アルケニル、-(C₁-C₃) アルキル-X-(C₁-C₃) アルキル (X は O、CO、S、NH、N(C₁-C₃) アルキル、SO または SO₂ を表わす) または



(X は前記と同定能であり、p と q の合計は 1 ～ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R⁶H および R⁷ は非置換かまたはノ開もしくは2個の C₁、S₁、F₁、I₁、(C₁-C₃) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃) アルコ

3.発明の詳細な説明

本発明は臓管形成阻害および臓管炎症活性を示す化合物に関する。

臓管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腫瘍増殖、組織症、乾細、リクマテ性腫瘍炎(パンヌス形成)など種々の疾患時にみられる。

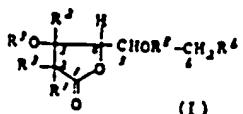
自然に存在する臓管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この臓管形成阻害物質は、膠原蛋白(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分っている(T. H. Mough II, "臓管形成阻害物質は多くの疾患を関連づけている" Science, 2/2: 1374-75(1951年))。また、軟骨の臓管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨投射の投目を現す細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された臓管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の周辺の臓管形成阻害および臓管炎症化

合物が周囲野で提供されることが望ましい。

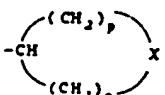
本発明は複数形成環状および開環式環状化合物を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(1)式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 $R^5 H$ および R^4 は共に水素を表わすか、または2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^5 は OH 、 NH_2 または OR^7 を表わす。

$R^5 H$ および R^4 はそれぞれ $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルケニル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキル-X-($\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキル-X-($\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキル、 SO_2 または SO_3 を表わす)または

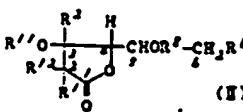


(X は前記と同様であり、 p と q の合計は1~

エニルは前記と同様を表わす)を表わす。但し $R^5 H$ および R^4 の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



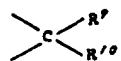
(R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同様である。 R^1 は H または R^7 (前記で定義)を表わし、 R^1 は OH 、 OR^7 (前記で定義)または NH_2 を表わす。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^1 は OH である。)で表わされる化合物を、式 $\text{R}^6 Z$ または $\text{R}^6 Y$ (式中 Z はテートル、メシルまたは硫酸ジアルキル残基などのハロゲンまたはハロゲン環誘導基を表わし、 $R^6 H$ および R^6 は前記と同様である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの堿基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) R^1 が H 以外であり、 R^1 が OR^7 を表わし、 R^1

II-558-131978 (4)
6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^1 および R^2 は界面活性剤またはノ酸もしくは2個の C_1 、 Br 、 F 、 I 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CP_3 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてよい。

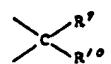
R^1 は H 、 F または OR^7 を表わす。

$R^1 H$ および R^2 はそれぞれ H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキルおよびベンゾラムから選ばれた基を表わすか、または $R^1 H$ および R^2 が一緒にになって式



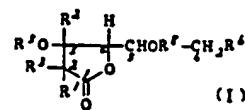
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、 H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ酸もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキシ、ニトロ、 CP_3 および $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてよい $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキル基を表わすか、または、置換されていてよいフェニル(置換フェニル

および R^2 が一緒にになって式



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同様である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸由水分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^1 および R^2 は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、医薬として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

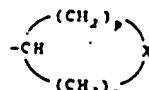


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^5 は OH 、 NH_2 または OR^7 を表わす。

R^1 および R^2 はそれぞれ $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-\text{R}^7$ (m は0から2、 Y は O 、 S または単結合を表わす。 R^7 は H または $(\text{C}_1-\text{C}_{2,3})$ アルキルおよび

R'は(C₁-C₆)ノウロアルキル、(C₁-C₆)ノウロアセチル、(C₁-C₆)ビシクロアルキル、(C₁-C₆)ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH₂(C₁-C₆)アカルキル、-(C₁-C₆)アカルキル-X-(C₁-C₆)アカルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₆)アカルキル、SOまたはSO₂を表わす)または



(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR'はR'は序置換かまたは/固もしくは2個のC₁、Br、F、I、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、エノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R'はH、F、またはOR'を表わす。

R'はR'はそれぞれH、(C₁-C₆)アルキル

1981.5.31.978(5)

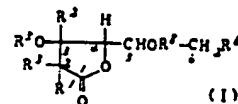
IIエジベンゾルから選ばれた基を表わすか、またはR'はR'が一結合になつて式



(式中、R'はR'はそれぞれHを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ固もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、CF₃はR'は(C₁-C₆)アカルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同様を表わす)を表わす、且しR'はR'の少なくとも一方はHではない)で表わされる基を表わす。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を、ノ用以上の量上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

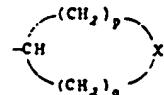


(式中、R'はR'は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R'はOH、NH₂またはOR'を表わす。

R'はR'はそれぞれ(C₁-C₆)アルキル、-CH₂(C₁-C₆)アルケニル、-(CH₂)_n-Y-R' (nは0から2、YはO、Sまたは環結合を表す)。R'はHまたは(C₁-C₆)アルキルおよびR'は(C₁-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)シクロアルケニル、(C₁-C₆)ビシクロアルキル、(C₁-C₆)ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH₂(C₁-C₆)アルケニル、-(C₁-C₆)アルケニル-X-(C₁-C₆)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₆)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または

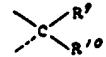
(以下余白)



(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR'はR'は序置換かまたは/固もしくは2個のC₁、Br、F、I、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、エノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R'はH、F、またはOR'を表わす。

R'はR'はそれぞれH、(C₁-C₆)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR'はR'が一結合になつて式



(式中、R'はR'はそれぞれHを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ固もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコ

レ、エトロ、CP、および(C₁、C₂) アントルから選ばれた者で選出されている(フェニル)で選出されてもよい(C₁、C₂) アントルを及ぼすかまたは、選出されてもよいフェニル(フェニルエニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但しR¹およびR²の少なくとも一方はHではない。)で及ぼされる者を及ぼす。)

(1)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^4 が OH である化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。 R^2 と R^3 が共に水素であり R^4 が OH である化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^4 が NH_2 、 R^4 が OH を表わす化合物はスコルバミン酸 (scarbamie acid) のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^4 が H または F を表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

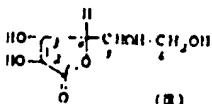
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-アラゴフラン-2-オキソ-3-メチルヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの四導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-アラゴフラン-2-オキソ-3-メチルヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの四導体である。イノアスコルビン酸はグルコフラン-2-オキソ-3-メチルヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの四導体である。上記(1)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-メチルヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの四導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_3(S)-2-$ オキソ-3-メチルヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサフロン酸を用いた命名法で以後(2)式の化合物を称することにする。

(以下系白)

118253-131978 (8)

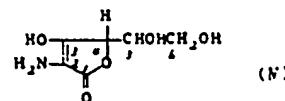
1928年1月20日



(B)式において、(A)式と同様の改変は不可能である。したがって、(B)式はマークヘッドクリップラボットン(エノール型)の4つの立体異性体を表す。この4つの立体異性体の绝对的立体化学位記号とそれに対応する名前は以下の通りである。

$C_6(R)C_5(S) - 3 - \text{ケトヘキサクロロブタクトン}$
 (エノール型) : $L - \text{アスコルビン酸}$
 $C_6(R)C_5(R) - 3 - \text{ケトヘキサクロロブタクトン}$
 (エノール型) : $D - \text{イソアスコルビン酸}$
 $C_6(S)C_5(R) - 3 - \text{ケトヘキサクロロブタクトون}$
 (エノール型) : $D - \text{アスコルビン酸}$
 $C_6(S)C_5(S) - 3 - \text{ケトヘキサクロロブタクトون}$
 (エノール型) : $L - \text{イソアスコルビン酸}$
 $L - \text{アスコルビン酸(ビタミンC)}$ は $3 - \text{キ$
 ソーレーグロフラノラクトン(エノール型)とし

スクルバミン酸およびイソスクルバミン酸は
(N)式で表わされる。



(IV)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一脱名と同じように、上記の化合物は、3-ケト-2-アミノヘキサカロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても環は4位と5位の2つの不育炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その绝对的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_3(S) - 3 - \text{ケト} - 2 - \text{アミノヘキナクロン酸ラクトン(エノール型): L-スカルパミン}$

$$C_-(B)C_+(B) = 3 - 7 \pm -3 - 7 \in \mathbb{N}^4, \mathbb{Z}^2$$

としても、2位と3位のヒドロ・シリ基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R'およびRが共に水素である場合、R'およびRのどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMP (N,N-ジメチルホルムアミド)、アセトニトリル、ニトロタング、ジエチルスルホキシドなどの不活性共温溶媒中で行なう。反応は0°C ~ +50°C の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい堿基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または5位のヒドロキシとの混合反応が起こる場合は、レーアスコルビン酸エーテル (V) 式において

"昭35-131978 (9) でR'およびRが一同になつて、ノンカルボキシゲー基を形成している)をアルキル化し、酸 (酢酸、HClなど)で処理してエーテル基を除去することにより特に操作を怠て簡略し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくエーテル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である (V) 式で表わされるエーテルおよびアセタールは、ジオキサンまたは他の不活性無水共温溶媒中で過剰のルイス酸 (例えば塩化銀など) の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の反応にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R'およびRが共に水素である (I) 式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例 1

3-0-0-ブチル-レーアスコルビン酸 (化合物 1)

レーアスコルビン酸 (3.3g)、ナトリウムメトキシド (1.02g)、ヨウ化ヨーブチル (3.45g) およびDMSO (2.50ml) から成る組成で反応液を調製し、常温で搅拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル (500ml) に加えた。上記の反応で生成する3-0-0-ブチル-レーアスコルビン酸が沈殿するのでこれを沪取し、沪液にトルエン (300ml) を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール (500ml) に溶解した。(重量=約20g) 採取した黄色結晶をメタノール (500ml) に溶解し、シリカゲル (45g) を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラムのカラムは以下の方法で調製した。シリカガル (100g) をヘキサン (500ml) と混和して、3~5mmの厚さの高みを乗せたグラススワール柱を有するガラスのクロマトグラムカラムに窒素ガス中で充填した。シリカゲルを約2分間を要して緻密に充填し、更に2~4mm厚さの粗砂を乗せた。どちらの場合も粗砂を早めにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混合液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ (約5g) を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に詰まるまで、カラムを再び窒素ガス中に1~20分間放置した。最後に、層状の砂 (3~6mm厚) を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1 (混度=5ml) をカラムに通じたが、所望のレーアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1 (混度=5ml) を溶媒液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

2638-131978 (10)

出した。溶媒を廻用させると、3-0-エーテル
ム-レーアスコルビン酸が得られた。その分析値
は以下の如くである。

計算値：C, 34.72; H, 6.94

実測値：C, 34.63; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク：232 (分子イオン),
172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以
下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物2)

計算値：C, 46.39; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値：C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク：428 (分子イオン),
192

3-0-アリル-レーアスコルビン酸(化合物3)

マス・スペクトル・ピーク：216 (分子イオン),
156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-レーアスコルビン

計算値：C, 34.93; H, 6.61; F, 6.68

実測値：C, 35.07; H, 6.21; F, 6.87

マス・スペクトル：284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カルボキシ-0-アシル)-レーアスコルビン酸(化合物4)

計算値：C, 34.66; H, 2.83

実測値：C, 34.93; H, 2.53

マス・スペクトル・ピーク：361 (分子イオン),
58

3-0-エーベンタデシル-レーアスコルビ
ン酸(化合物5)

収量＝レーアスコルビン酸/2.29から3.69

2,3-ジ-(0-エーベンタデシル)-レーア
スコルビン酸(化合物6) [モノエーテル体と
同じ反応法から算出]

計算値：C, 72.49; H, 11.48

実測値：C, 72.64; H, 11.28

収量：1.269

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-レーア
スコルビン酸(化合物7)

盤(化合物8)

計算値：C, 34.73; H, 6.29

実測値：C, 34.72; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク：286 (分子イオン),
216, 174, 58, 40

3-0-エーデシル-レーアスコルビン酸(化
合物9)

収量＝レーアスコルビン酸/3.09から5.71/8.31

マス・スペクトル・ピーク：344 (分子イオン),
284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61,
57, 43, 29

3-0-(3-ブロモベンジル)-レーアスコ
ルビン酸(化合物10)

収量＝レーアスコルビン酸/2.61から5.39/8.69

計算値：C, 46.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値：C, 46.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 1.030

3-0-(3-フルオロベンジル)-レーアス
コルビン酸(化合物11)

収量＝レーアスコルビン酸/3.39から4.19/9.49

計算値：C, 34.72; H, 6.62; Br, 24.43

実測値：C, 34.46; H, 6.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク：328, 326, 382,
38

3-0-(3-フェノキシプロピル)-レーア
スコルビン酸(化合物12)

計算値：C, 32.06; H, 3.83

実測値：C, 32.17; H, 3.59

マス・スペクトル・ピーク：310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイミドエチル)-レーア
スコルビン酸(化合物13)

マス・スペクトル・ピーク：349 (分子イオン),

193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(エーベンタデシル-レーアスコルビ
ン酸(化合物14)

計算値：C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値：C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

確定：pKa = 1.10

赤外線スペクトル：1730, 1695, 1680cm⁻¹

2,3-ジ-(0-エーベンタデシル)-レーア

アコルビン酸(化合物13)

計算値: C, 7.303; H, 1.16; O, 1.336

実測値: C, 7.292; H, 1.158; O, 1.307

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm⁻¹

構造: 固定できる基團

3-O-ヒドロキシデシル-アスコルビン酸(化合物14)

計算値: C, 6.663; H, 1.021

実測値: C, 6.637; H, 0.993

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 414(分子イオン), 354, 177, 116, 97

3-O-ヒドロキシデシル-アスコルビン酸(化合物15)

計算値: C, 6.726; H, 1.035

実測値: C, 6.742; H, 1.037

赤外線スペクトル: ν 1737, 1705, 1690 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 1297, 98, 63

2,3-ジヒドロキシデシル-アスコルビン酸(化合物16)

計算値: C, 6.726; H, 1.035

実測値: C, 6.742; H, 1.037

赤外線スペクトル: ν 1737, 1705, 1690 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 1297, 98, 63

3-O-ヒドロキシデシル-アスコルビン酸(化合物17)

計算値: C, 6.726; H, 1.035

実測値: C, 6.742; H, 1.037

赤外線スペクトル: ν 1737, 1705, 1690 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 1297, 98, 63

3-O-(4-クロロベンジル)-アスコルビン酸(化合物21)

計算値: C, 5.193; H, 0.436; Cl, 1.179

実測値: C, 5.171; H, 0.421; Cl, 1.186

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm⁻¹

¹³C NMR: δ 170.36, 150.09, 135.63,

132.82, 129.33, 122.42, 112.3, 74.63,

71.06, 62.38, 61.82

3-O-(3-トキフルオロメチルベンジル)-アスコルビン酸(化合物22)

計算値: C, 5.031; H, 0.392; F, 1.205

実測値: C, 5.039; H, 0.340; F, 1.200

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 334(分子イオン), 295, 274, 228, 139

¹³C NMR: δ 170.32, 149.94, 119.83, 74.66

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-アスコルビン酸(化合物23)

計算値: C, 5.031; H, 0.392; F, 1.205

実測値: C, 5.039; H, 0.340; F, 1.200

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 334(分子イオン), 295, 274, 228, 139

¹³C NMR: δ 170.32, 149.94, 119.83, 74.66

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-アスコルビン酸(化合物24)

計算値: C, 5.031; H, 0.392

実測値: C, 5.039; H, 0.340

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 334(分子イオン), 295, 274, 228, 139

¹³C NMR: δ 170.32, 149.94, 119.83, 74.66

71.14, 62.62, 61.81

3-O-ヒドロキシデシル-アスコルビン酸(化合物11)

計算値: C, 7.407; H, 1.184

実測値: C, 7.434; H, 1.207

赤外線スペクトル: ν 1720, 1680 cm⁻¹

3-O-ヒドロキシデシル-アスコルビン酸(化合物12)

マス・スペクトル: 436(分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1735, 3436 cm⁻¹

3-O-ベンジル-アスコルビン酸(化合物20)

計算値: C, 5.263; H, 0.530

実測値: C, 5.253; H, 0.560

マス・スペクトル・ピーク: 266(分子イオン), 228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm⁻¹

3-O-(3-クロロベンジル)-アスコルビン酸(化合物21)

計算値: C, 5.193; H, 0.436; Cl, 1.179

実測値: C, 5.177; H, 0.40; Cl, 1.209

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm⁻¹

ルビン酸(化合物24)

計算値: C, 6.000; H, 0.573

実測値: C, 6.021; H, 0.582

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 280(分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-アスコルビン酸(化合物25)

計算値: C, 6.122; H, 0.617

実測値: C, 6.102; H, 0.622

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 294(分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-ヒドロキシデシル-D-アスコルビン酸(化合物26)

計算値: C, 6.23; H, 1.04

実測値: C, 6.21; H, 1.04

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840, 2905 cm⁻¹

マス・スペクトル: 438(分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-0-α-オクタシルイソアスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 64.6; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: 1693, 1755, 2840, 2903 cm^{-1}

3-0-(2-メチルベンジル)-レーアスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 5.8; O, 3.42

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 3.41

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: 1683, 1750, 3370 cm^{-1}

3-0-(3-メチルアミノプロピル)-3-0-α-オクタシル-レーアスコルビン酸
(化合物29)

計算値: C, 63.3; H, 10.26; N, 2.55;

112658-131978 (12)

C1.688

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C1.666

赤外線スペクトル: 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 10$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-0-(2-クロロベンジル)-レーアスコルビン酸 (化合物30)

赤外線スペクトル: 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実験例2

3-0-α-ブチル-α-6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸 (化合物31)

実験例1の方法に従つて、DMSO (150 μl)、 α -6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸 (化合物33) (15 μl)、ナトリウムメトキシド (2.4 μl) およびヨウ化ホーブタル (103 μl) で反応液を調製した。これを常温で約2.2時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 μl) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 μl) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、本液で脱色し、沪過して、沪液から培養を真空除去すると、約1/3量の残渣を得た。シリカのプレバラタイプTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望のα-ブチルエーテルを含む帯をプレバラタイプ・プレートから引き取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-0-α-ブチル-α-6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸を得た。最終収量: および%。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。
3-(2-メトキシエチル)-α-6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸 (ルルムルタ)

計算値: C, 59.62; H, 5.63
実測値: C, 59.33; H, 5.49
マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実験例3

3-0-α-ブチル-レーアスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実験例2で合成した3-0-α-ブチル-α-6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 μl) に溶解し、水 (5 μl) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出発物質のおよそ50~60%が残つていうことがTLCにより分つた。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン副導体から3-0-α-ブチル-レーアスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分つた。生成物を溶媒系としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレバラタイプ

折りおよびその他の物理化学的測定法により、実験例の生成物が純粋な形で得られたことが分った。

実験例 4

5,6-0-ベンジリダシン-レ-アスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(5.2g)をリジオキサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をつくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルギド(100g, 104g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズで脱脂した。脱脂すると、5,6-0-ベンジリダシン-レ-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量: 1.23g

上記の方針で調製される他のアセタール類とし

II陽58-131978 (13)

ては次の様なものが挙げられる。

5,6-0-(2-フェニルエチリデン)-レ-

アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 3.7

実測値: C, 60.3; H, 3.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1735, 1660cm⁻¹

マス・スペクトル: M⁺ = 278

5,6-0-クシダシン-レ-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2240, 2920cm⁻¹

測定: pK_a = 6.48

マス・スペクトル: M⁺ = 327

実験例 5

5,6-0-(1-メチルエチリデン)-レ- アスコルビン酸(化合物36)

レ-アスコルビン酸(5.2g)ジミキサン(400ml), 塩化亜鉛(200g)およびアセト

ン(500ml)で反応液を調製し、常温で1時間攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

溶媒剤として用いてシリカガルカラムで洗浄した。洗浄液(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固体生成物を戻取した。この結晶をトルエンで洗浄して、5,6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3230cm⁻¹

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M⁺), 201

上記の方針に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-0-(1-クロロメチルエチリデン)- レ-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 38.3; C, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 38.2; C, 14.9

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 230(M⁺), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300cm⁻¹

5,6-0-(1-ベンジル-2-フェニルエチ リデン)-レ-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 62.5; H, 5.4

実測値: C, 62.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740cm⁻¹

測定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下省略)

11回658-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 433

上記の方法で調整し得る他のケターハ酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-0-(2-エトキシカルボニルメチル)-3-

6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビ
ン酸(化合物40)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1750, 3340\text{cm}^{-1}$
マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-0-(2-フルオロメチル)-3-6-
0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビ
ン酸(化合物41)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3220\text{cm}^{-1}$
3-0-(エトキシカルボニルメチル)-3-
6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル
ビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1760, 3000,$
 3340cm^{-1}

実験例6

3-0-0-(オクタゲン)-3-6-0-(1-

メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸(化合物

43)の調製

3-6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸(30g), ナトリウムメテレート(3g), 氧化ムーオクタゲン(300g)およびDMSO(400ml)で調製した反応液を常温で約5日間搅拌した。水および酢酸エチルを回収。酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる所望の3-0-0-(オクタゲン)-3-アスコルビン酸(約4.2g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 1.03

実測値: C, 69.2; H, 1.06

赤外線スペクトル: $\nu 1705, 1760, 2870,$
 2930cm^{-1}

測定: $pK_a = 1.04$

測定: $pK_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-0-(2-エトキシカルボニルメチル)-3-
6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸
(化合物43)

測定: $pK_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: $\nu 1695, 1765, 2990\text{cm}^{-1}$

3-0-(2-ブロモエトキシカルボニル)-3-
6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル
ビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1770, 3010,$
 3300cm^{-1}

2,3-ケト-0-0-(オクタゲン)-3-6-0-
(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸
(化合物45)

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-0-(4-シアノブチル)-3-
6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル
ビン酸(化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1750, 2260,$
 3000cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-
3-6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコ
ルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1765, 2905,$
 $2940, 3005, 3065\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-0-(4-ニトロベンジル)-3-
6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸
(化合物48)

測定: $pK_a = 1.010$

115438-131978 (16)

マス・スペクトル：ビーカー：330, 336
 周外周スペクトル：1700, 1770, 3360,
 3420cm^{-1}

3-0-(3-フェニルシクロロビン)-L-アスコルビン酸(化合物49)
 計算値：C, 61.71; H, 6.3
 実測値：C, 59.91; H, 5.7
 周外周スペクトル：1700, 1780, 3380,
 3420cm^{-1}

固定：pK_a = 1.07
 マス・スペクトル：ビーカー：330, 335
 3-0- α -オクタデシル-5-6-0-(1-
 クロロメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
 (化合物50)
 計算値：C, 64.5; H, 9.4; O, 1.91; C8, 7.1
 実測値：C, 64.5; H, 9.5; O, 1.90; C8, 7.3
 固定：pK_a = 2.0
 マス・スペクトル：ビーカー：502, 453
 周外周スペクトル：1705, 1775, 3360,

2940, 3040cm⁻¹

3-0-0-ベンツアシル-56-0-(1-メチルエチテラジン)-レーアスコルビン酸(化合物51)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940cm⁻¹

固定: pK_a = 10.9

マス・スペクトル・ピーク: 426, 411

2,3-リ-0-0-ベンツアシル-56-0-(1-メチルエチテラジン)-レーアスコルビン酸(化合物52)

固定: 固定する基質

赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 636, 621

3-0-(3-フルオロベンジル)-56-0-(1-メチルエチテラジン)-レーアスコルビン酸(化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9

実測値: C, 57.9; H, 5.3; F, 5.6

赤外線スペクトル: $\nu 1705, 1760, 3320\text{cm}^{-1}$
 マス・スペクトル: ピーク: 324, 309

2,3-ビス-0-(4-メチルエチリデン)-1-エチル-1-ヒドロキシケン

6-0-(1-メチルエチリデン)-1-エチル-1-ヒドロキシケン

ルビン酸(化合物54)

マス・スペクトル: ピーク: 446, 431

構造: 溶定する基團

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1780, 3250, 2910, 3000\text{cm}^{-1}$

2,3-ビス-0-(3-メチルベンジル)-1-エチル-1-ヒドロキシケン

6-0-(1-メチルエチリデン)-1-エチル-1-ヒドロキシケン

ルビン酸(化合物55)

赤外線スペクトル: $\nu 1705, 1780, 3250, 3020\text{cm}^{-1}$

構造: 溶定する基團

マス・スペクトル: ピーク: 424, 409

3-0-(1-ヒドロキシケンテル)-1-エチル-1-ヒドロキシケン

6-0-(1-メチルエチリデン)-1-エチル-1-ヒドロキシケン

ルビン酸(化合物56)

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3250\text{cm}^{-1}$

3540cm⁻¹
 固定: pK_a = 10.79
 マス・スペクトル: M⁺ 387
 3-0-(メチルエチリデン)-5-6-0-(
 1-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物57)
 化合物57)
 固定: pK_a = 10.60
 紫外線スペクトル: > 1700, 1765, 3000.
 3515cm⁻¹
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
 3-0-メチル-5-6-0-(1-メチルエチ
 リデン)-レーアスコルビン酸(化合物58)
 紫外線スペクトル: > 1700, 1770cm⁻¹
 1H-NMR: 8.13-14(2-重複, 6H), 3.7-
 4.5(多重複, 2H)
 3-0-0-ブチル-5-6-0-(1-メチル
 エチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物59)
 紫外線スペクトル: > 1700, 1770cm⁻¹
 1H-NMR: 8.02(三重複, 3H), 1.3-1.8(3

3-0-0-ヘキサメチル-0-(ノーノテ
トナリテリジン)-レーアスコルビン酸(化合物
60)
赤外線スペクトル: ν 1770, 1770cm⁻¹
'H-NMR: δ 0.6(2-重複, 6H), 1.3-1.6(多重複, 12H), 4.65-4.7(二重複, 1H)
3-0-0-デシル-0-(ノーノテル
トナリテリジン)-レーアスコルビン酸(化合物61)
マス・スペクトル・ピーク: 336, 345
赤外線スペクトル: ν 1770, 1770cm⁻¹
'H-NMR: δ 0.5(2-重複, 6H), 1.3-1.7(多重複, 20H), 4.65-4.7(二重複, 1H)
3-0-(2-ノトキシエチル)-0-(ノーノアルエチリテリジン)-レーアスコルビン酸
(化合物62)
赤外線スペクトル: ν 1770, 1770cm⁻¹
'H-NMR: δ 1.3-1.4(2-重複, 6H), 3.38(一重複, 3H), 3.6-4.72(多重複, 8H)

実験例7

2-0-ベンジル-3-0-0-ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所量の生成物を包有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した2-0-ベンジル-3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(6.94g)を得た。收率: 6.2%。

計算値: C, 7.099; H, 2.65

実測値: C, 7.105; H, 2.63

'H-NMR: δ 2.33(一重複, 3H), 5.1(一重複, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490(M⁺), 452, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672cm⁻¹

腫瘍は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血管供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

II-38-131978 (10)

-L-アスコルビン酸(化合物63)の調製
3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸(6.94g)を無水DMP(2.5g)に溶解した。この溶液を、脱気搅拌器、密閉用の管および密閉用器具を装備した30ml容の33音丸底フラスコに入れたNaBH₄(2.5g)(4.1mol)の無水DMS(1.0ml)懸濁液に、常温で遮光密閉容器中でつくりと加えた。反応液をより分離(H₂の発生が止まらまで)搅拌すると、3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンツラム(0.295g)の無水DMS(2ml)懸濁液を加え、密閉で約30分間搅拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に30分間搅拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を本炭で脱色し、沪過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒として酢酸エチル-トルエン(1:9)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを15%フィコル(1:100)(7~8ml)で希釈した。この希釈液に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの塗付による染色の標準に対して8~10本の屈曲血管(serpentine vessels)が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の量を、誘起される屈曲血管の数が8~10本の範囲内になるように高低下させて調整する。

次に、体重20~22gの15SPF/NDG系雄性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を体側に皮下塗付した。その後、第2群のマウス各々に、被検化合物を標準原液に溶解または溶解した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

と同様の用法による用法と同様の用法を行なう。同
2群のマウスには、フィコムで発表したライソツ
ーム-ミトコンドリア細胞膜(0.2cc)を皮膚に
皮下注射し、尾部(0.2cc)のみを腹腔内投与す
る。マウスを24時間後は解剖し、マウスを各々
剥毛した方を上にして解剖台の上に皮膚を置く。
マウスの皮膚を腹膜(0.1cc)から背中にかけて直
一文字に切り、脊柱の後側から周囲に背中にかけて
切る。皮膚を背に沿って切り、およそノミスニ
ンクの切片ができるようにする。この皮膚を鉗子
と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。
この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したラ
イソツーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。
この皮膚切片を温やかに平にし、両側用解剖鏡を
用いてライソツーム-ミトコンドリア注入部分の
回りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈
曲血管の数を記載するときは、屈曲血管の倍率を全
て同じにする(×)。各々の群の屈曲血管の数
の平均を算出する。そして、下式から屈曲率(%)
を計算する。

出典: 1978-131978 (17)

$$\text{屈曲率} (\%) = \left(\frac{1 - \frac{\text{試験群}}{\text{対照群}} } \right) \times 100$$

【式中、(1)とは屈曲血管の平均数を表わす】

下記の例/表、例2表、例3表に試験結果を示す。

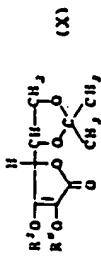
例/表は(1)式においてR⁷と次次R⁷が共にR⁷で
ある化合物に關し、例2表はR⁷とR⁷とでノーノメ
ルエチリデン基を形成する化合物に關し、例3表
はR⁷とR⁷とがベンゼンジデン基その他の基を表わす
化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-0-エトキシカ
デシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-
レーアスコルビン酸の、墨露によく興奮形成を促
進する活性について種々の用法を用いて試験した。
その試験結果を例表に示す。

(以下省略)

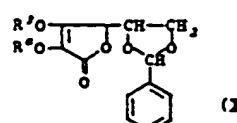


化合物 名 称	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	屈曲率 (%)	
					対照群 (%)	試験群 (%)
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	2	3	4	5	5.6	1.5-100
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	7	7	7	7	5.9	2.5-300
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	4	4	4	4	5.2	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	9	9	9	9	4.7	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	10	10	10	10	3.0	3.0
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	11	11	11	11	3.6	2.5-300
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	12	12	12	12	3.4	3.0
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	13	13	13	13	4.5	3.0
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	14	14	14	14	5.5	3.0
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	15	15	15	15	3.7	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	16	16	16	16	4.7	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	17	17	17	17	7.3	2.5-150
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	18	18	18	18	8.2	2.5-300
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	19	19	19	19	5.2	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	20	20	20	20	4.7	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	21	21	21	21	3.6	2.5-300
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	22	22	22	22	5.3	2.5-300
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	23	23	23	23	5.6	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	24	24	24	24	6.7	2.5
2-エトキシカデシル-3-0-ノーノテルエチリデン-1-レーアスコルビン酸	25	25	25	25	5.5	2.5



化合物番号	R ¹	R ²	活性度(%)	
			平均活性度(%)	最高活性度(%)
36	H	H	46	10
37	4-オクタデシル	H	36-42	23-300
47	2-ブチル-4-ヒドロキシアル	H	30	120
42	4-トキシカルボニルアリル	H	12	10
44	2-ブロセキシエチル	H	71	240
45	4-オクタデシル	4-オクタデシル	46-73	23
		4-ジアブチル	47-62	23-110
		4-フルオロベンジル	45	32.3
		4-ニトロベンジル	42-45	130
		4-フルオロビニル	H	34
49	3-フェニキシアル	H	43-55	23-30
37	4-ベンゾアリル	H	43-45	23-30
52	4-ベンゾアリル	4-ベンゾアリル	43-45	23
53	3-フルオロシナリル	H	37-52	23
34	4-ジアブチル	4-ジアブチル	36-47	23
36	4-ヒドロシランアリル	H	47	130
37	4-ジアブチル	H	37-72	23-150
37	ノナル	H	H	10
37	4-ブチル	H	H	40
60	4-ヘキサン	H	H	10
43	4-ジアブチル	H	H	10
	4-オクタデシル	H	25	41

第3表



R¹ R² 活性率(%)

4-ブチル H 60

2-メトキシエチル H 31

8/30mg/kg 腹腔内投与

第4表

3-O-4-オクタデシル-5-6-O-(1-ノンカルエテリダイン)-L-アスコルビン酸の評価

腹腔内投与量 (mg/kg)	用容率(%)	
240	71.78	-74.5
120	66.78, 73.71	-72.5
60	72.30	-62.5
30	58.38	-48
15	45.17	-32

更に、本発明化合物は胚移が生じる腹の腹管胞成因薬剤としても効果があることを見い出した。この腹管胞性は、胎胚移が起こり易く化学曝露剤にはあまり反応しないマジソン錠(M/09)錠(Mediasin long (M/09) capsule)を用いた人工胚器モデルで調査された。この試験は以下のようにして行なう。

マジソン錠胚移検定

マジソン錠(M/09)錠は、實質遮伝子のM/A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腹管胞系はメイソン・リーネー・インスティチュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass.)の腫瘍バンクから入手した。腫瘍胚移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に採取し、はさみで少片に切り込み、細やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸液が得られる。これをRPMI-1640培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD)に懸濁する。成熟したM/09細胞はトラン・ブルー染色法(Trypsin blue exclusion)により決定し、

腫瘍の密度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培地 / 時あたり成熟細胞 / $\times 10^6$ 個に換算する。 $\times 10^6$ 細胞は正常な活性 3 ALB/C マクスに当量圧封する。腫瘍量はマクス / 回当たり 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。腫瘍細胞を用意する 2 日前に任意に 1/10 の倍率マクスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には腫瘍液 (0.5 ml) を角压封した。1/10 の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を以下に示す。活性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。途中、群 / カラムは処理薬剤を、群 2 および群 3 カラムは 3 の日または 4 の日日の前当りの用量の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

表 5 第 1 試験 (1978-10-13)

処理薬剤	群当りの測定数 (平均士標準偏差)	
	3 日目	4 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	138±16	206±18
サイトキサン (30mg/4g)*	24±13	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (33mg/4g)	18±12	186±13
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (33mg/4g)	16±06	活性

* サイトキサンは 2 日目から 4 日間に腹腔内投与した。

上記の実験における被検群の成長率と数は通常以下であった。もっと速く発達する群の調査について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6 第 6 表

処理薬剤**	群当りの測定数 (平均士標準偏差)	
	1 日目	2 日目
エマルホア (対照)	62.8±10.4	
アスコルビン酸 (100mg/4g)	3.38±2.6	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30mg/4g)	1.07±2.4	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100mg/4g)	1.10±2.1	

** 薬剤は全ての日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒で、マウスにおける LD_{50} は 400 または 1000 mg / kg 以上である。

臓管形成または血管新生に関する 3 番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遷移期 (log phase) を感じさせる。この実験においては、ラットの背中の剝毛

部分に、被検薬剤を (ICFA 投与の 30 分前に)、ICFA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮内圧封して、生村部位をはつきりさせる。被検薬剤を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なつたのち、はつきりした圧封部位の外周に腫瘍を移植する。遅く一回の割で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ + 幅 / 2) を測る。非分化の腫瘍としてモリヌ肝癌 (5 / 230) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10 ~ 300 mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その房導を 4 ~ 5 日まで遅らせた。ICFA (0.5cc) もそれぞれのラットに 1 日 1 回か 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の線状形成長抑制剤としての活性を示すためのものである。この実験方法とは、コラーゲン関節炎固定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツチとニニ

〔Sternbach and Mami (Biochemistry, 10, 3905 (1971))〕の方法で牛の脚筋軟骨から算出す。このコラーゲンを0/1M酢酸に溶解し-20°Cで保存した。タイプⅠのコラーゲン濃度を2mg/mlの濃度まで希釈し、等量の不完全なロイントのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約0.3mg) を含む乳化液を5匹の生まれつきのルイス雌性ラット (Charles River Breeders, 170-200g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中/週間に3回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、/週間に5日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口投与で、カルボキシメチルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (25または30日目) に、動物の血清を心臓穿刺により抜き取り、血清中の沈タイプⅠのコラーゲン抗体の濃度を、スベズム内ヌクレオタド沈降度を、タイプⅠのコラーゲンを変化させたグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Avrameas et al., Immunochemistry, 6, 67 (1969))

(陰性対照)の場合に比して実質的に見えることはなかつた。3-0-8-オクタデシル-レーアスコルビン酸を用量50mg/只で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被検薬物では処理していないラット(陽性対照)に比して、90%~100%低くなつた。3-0-8-オクタデシル-56-0-(ノーメルエチテラサン)-レーアスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0-0-オクタデシル-ラ-スクロビン酸をもつと低用量で用いた場合、1.25mg/��では後肢忍量は約25%強減させ、1.5mg/��では後肢忍量は対照と差異がなかった。

23-ピス-0-(ヨーオクタデシル)-レ-
アスコルビン酸を用意／25gおよび25g/4gで
用いても後枝芻量を増加させる(33~67%)。
3-0-(ヨートリフルオロメチルベンジル)-
レーアスコルビン酸を25g/4gで用いても、後
枝芻量はICFA対照の場合と実質的に同じであつ

上記の方法に基づいて行なったある実験において
 Andriopulos et al., Arch. Biochem., 19, 612 (1976)
] を用いた受動的血球凝集反応法により回答する。
 タイプⅢのコラーゲンに対する固有の答または過
 周期過敏反応はラジオノトロツク・イヤー・イン
 デフクス・アツマイ (radiotropon test assay)
 (Benthal, Immunology, 32, 361, (1977)] によ
 り測定する。実験において、タイプⅢコラーゲン
 による免疫のために起るる骨頭骨および震突の効
 果は、それぞれの5から2~3匹鼠で後肢のラ
 ジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (nega
 tive control) として何匹かのラットには ICFAs だ
 けを注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、3-0-0-オクタデシル-3-0-0-(ノーメチルエチリジン)-レーアスコルビン酸および3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量50mg/kgを投与した。前者の化合物はタイプIのコラーゲンの生成により誘起される後膜の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後膜高張をICFA処理ラット

1

次に掲げる化合物は、用意した時 $/kg$ を経口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により引きされる後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0-
0-ヘプタデシル-レーアスコルビン酸、2,3-
0-ビス(メシアノベンジル)-エチル-(ノ-
メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸、3-
0-(メシアノブチル)-エチル-(ノ-メチル
エチリデン)-レーアスコルビン酸および3-0-
0-(ノ-オデシルエチリデン)-レーアスコ
ルビン酸。

本発明化合物を臓器形成剤として利用する際には、肺経口的にも經口的にも投与してよいが、經口投与が好ましい。經口用剤としては、(1)式の化合物の適量をノミ以上の大ささの汎用される製薬上許容される量で、例えばデンブンなどと混台し、カプセル中にノ用量またはその数分のノを含むようにセラチシカプセルに入れておく。または、製物、デンブン、番泻料およびその他の所望に応じた製薬上許容される量の混合物を、透性成

分をそれぞれが100～500mg合ひように成刺に打継する。刺刺には、1用意より少量か数分の1量を用いる場合は、刺継をつけるとよい。序説口投与用には、薬物を周波または脈波として投与する。どの投与思想をとるにしても、各々の薬物単位用意は、該實形或を組合するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の服用量は、哺乳動物の体質当り10～100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代理人 弁理士 岩崎 光

第1頁の続き

Int. Cl. ⁹	局別記号	序内整理番号
(C 07 D 407/04	—	—
307/00	7043-4C	7432-4C
317/00)	—	—
(C 07 D 405/12	—	—
307/00	7043-4C	6807-4C
209/00)	—	—
(C 07 D 405/14	—	—
307/00	7043-4C	7432-4C
317/00)	—	—
209/00)	6807-4C	—

◎發明者 ラツセル・エル・バートン

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ベルーガ

・レイン・アブト 1 - B3475番

地

◎發明者 ジエス・アール・ビューリー

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ホイト・

アベニュー-4306番地

◎發明者 ステファン・エル・ブリッジス

アメリカ合衆国インディアナ州

クレイトン・ルーラル・ルート

#1 ポツクス483

◎發明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン

アメリカ合衆国インディアナ州

グリーンフィールド・アール・

アール #4 ポツクス360